

PCT

世界知识产权组织  
国际局



按照专利合作条约(PCT)所公布的国际申请

<p>(51) 国际专利分类号 5: A61K 9/08, 31/565, 31/56</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国际公布号: WO95/12383 (43) 国际公布日: 1995年5月11日 (11.05.95)</p>
<p>(21) 国际申请号: PCT/CN94/00084 (22) 国际申请日: 1994年10月31日 (31.10.94) (30) 优先权: 93114002.1 1993年10月30日 (30.10.93) CN (71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 浙江医科大学 (ZHEJIANG MEDICAL UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市延安路353号, 邮政编码:310031, Zhejiang (CN)。浙江仙居制药股份有限公司 (ZHEJIANG XIANJU PHARMACEUTICAL CORP. LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省仙居县南峰路101号, 邮政编码:317300, Zhejiang (CN)。 (72) 发明人;及 (75) 发明人/申请人(仅对美国): 方瑞英 (FANG, Ruiying) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市保叔路221号1606室, 邮政编码:310007, Zhejiang (CN)。章元沛 (ZHANG, Yuanpei) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市德胜新村100幢1-302室, 邮政编码:310014, Zhejiang (CN)。金敬德 (JIN, Jingde) [CN/CN]; 中国浙江省仙居县四</p>		<p>响岩仙药新村3-301室, 邮政编码:317300, Zhejiang (CN)。陆导仁 (LU, Daoren) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市庆春路皮市巷208号1-201室, 邮政编码:310003, Zhejiang (CN)。 (74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市复兴门外大街1号, 邮政编码:100860, Beijing (CN)。 (81) 指定国: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO专利 (KE, MW, SD, SZ), 欧洲专利 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI专利 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG) 本国际公布: 包括国际检索报告。</p>
<p>(54) Title: AN INJECTABLE SOLUTION OF TESTOSTERONE UNDECANOATE (54) 发明名称: 十一酸睾丸素注射液 (57) Abstract The invention relates to an injectable solution of testosterone undecanoate, which contains testosterone undecanoate as the active component, injectable plant oil and/or benzyl benzoate. The injectable solution can be used to treat the diseases which need androgen therapy and need androgens for long-term therapy or replacement therapy. The injectable solution according to the invention also can be used alone or together with progestins or estrogens for long-effect male contraception. (57) 摘要 本发明涉及十一酸睾丸素注射液, 它包括作为活性成份的十一酸睾丸素、注射用植物油和/或苯甲酸苄酯。该注射液用于治疗需雄激素治疗的疾病和需雄激素作长程或终身取代治疗的疾病;本发明的注射液单独或与少量孕激素或雌激素合用, 用于长效男性避孕。</p>		

以下 内 容 仅 供 参 考

在按照PCT所公布的国际申请小册子首页上所采用的PCT成员国国家代码如下:

AM 亚美尼亚	CZ 捷克共和国	KE 肯尼亚	ML 马里	SK 斯洛伐克
AT 奥地利	DE 德国	KG 吉尔吉斯斯坦	MN 蒙古	SN 塞内加尔
AU 澳大利亚	DK 丹麦	坦	MR 毛里塔尼亚	SZ 斯威士兰
BB 巴巴多斯	EE 爱沙尼亚	KP 朝鲜民主主义人民共和国	MW 马拉维	TD 乍得
BE 比利时	ES 西班牙		MX 墨西哥	TG 多哥
BF 布基纳法索	FI 芬兰	KR 韩国	NE 尼日尔	TJ 塔吉克斯坦
BG 保加利亚	FR 法国	KZ 哈萨克斯坦	NL 荷兰	TM 土库曼斯坦
BJ 贝宁	GA 加蓬	LI 列支敦士登	NO 挪威	TT 特立尼达和多巴哥
BR 巴西	GB 英国	LK 斯里兰卡	NZ 新西兰	UA 乌克兰
BY 白俄罗斯	GE 格鲁吉亚	LR 利比里亚	PL 波兰	UG 乌干达
CA 加拿大	GN 几内亚	LT 立陶宛	PT 葡萄牙	US 美国
CF 中非共和国	GR 希腊	LU 卢森堡	RO 罗马尼亚	UZ 乌兹别克斯坦
CG 刚果	HU 匈牙利	LV 拉脱维亚	RU 俄罗斯联邦	坦
CH 瑞士	IE 爱尔兰	MC 摩纳哥	SD 苏丹	VN 越南
CI 科特迪瓦	IS 冰岛	MD 莫尔多瓦	SE 瑞典	
CM 喀麦隆	IT 意大利	MG 马达加斯加	SG 新加坡	
CN 中国	JP 日本		SI 斯洛文尼亚	

## 十一酸睾丸素注射液

本发明涉及长效十一酸睾丸素注射液,本发明还涉及将十一酸睾丸素注射液用于治疗需雄激素类药物作长程治疗或终生取代治疗的疾病,及以十一酸睾丸素注射液与少量孕激素或雌激素联合用药,用于长效男性避孕。

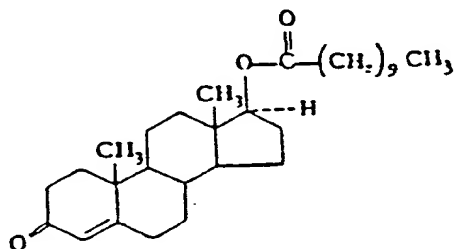
本发明作出之前,临床上对于需雄激素作长短程治疗或终生取代性治疗的疾病,如男子性功能低下症(包括克兰菲特综合症)、慢性再生障碍性贫血、转移性乳腺癌等症,国内常用的有丙酸睾丸素注射液,由于此药不能维持长效,故需每周肌注2—3次,由于吸收较差,长期应用致使注射部位大片皮肤硬结,病人痛苦不堪,以至无法注射;还常用口服雄激素剂如甲基睾丸素或康力龙,因为这些药品可损害肝功能,则不能长期使用。国外应用长效睾丸素制剂有庚酸睾丸素注射液、环戊丙酸睾丸素注射液,其长效维持时间为2—4周,一般需每2周肌注1次;国外口服雄激素制剂有十一酸睾丸素胶囊,此药对肝功能无损害,但口服给药经肠道及肝脏大部分被代谢失效,(即首过消除),仅小部分经淋巴吸收故生物利用度低,需每日服用较大剂量,始能获效。上述进口雄激素类制剂价格昂贵,且需化费大量外汇,增加国家和人民医药费负担。另一方面,国内外尚无解决安全有效的男用避孕药,在过去二十年中,我国在研究棉酚作为男用避孕药取得很大成绩,但终因棉酚可引起低血钾等不良反应而不能推广。

本发明的目的在于寻找一种克服已有雄激素制剂存在的缺陷,开发能使雄激素活性维持更长时间的新型长效雄激素类制剂。

本发明人经多种动物实验研究证实将十一酸睾丸素制成油剂注射液,肌肉注射一次,可使雄激素(十一酸睾丸素)活性持续70以上并对需雄激素类药物作长程治疗或终生取代性治疗的疾病显示出优良疗效。另外当其与少量孕激素或雌激素联合用药时,还可作为长效男性避孕药。该注射液不损害肝脏,不良反应少,使用安全,生

产成本低。本发明基于上述研究得以完成。

本发明的十一酸睾丸素注射液，由十一酸睾丸素、注射用植物油及药用规格的苯甲酸苄酯组成，其中以含有或不含苯甲酸苄酯的注射用植物油为混合溶媒，制剂规格为每 1—2ml 注射液含 125—250mg 十一酸睾丸素。所用的十一酸睾丸素的化学名为 17 $\beta$ -羟基雄甾-4-烯-3-酮-十一烷酸酯，结构式为



分子式为  $C_{30}H_{48}O_3$ ，分子量为 456.71，本品为白色结晶，或结晶性粉末，按干燥器计算，含  $C_{30}H_{48}O_3$  应为 97.0—103.0%，比旋度  $[d]_D^{25} 68^\circ C \sim +72^\circ$ ，不溶于水和二甲基亚砜，能溶于丙酮和乙酸乙酯，紫外光谱 (PE565 型分光光度计)  $\lambda_{max}^{C_2H_5OH}$  239—240nm，红外光谱 (Perkin—Elmer 577 型)  $\nu_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$  2910, 1735 (酯基  $V_{C=O}$ ), 1670 (C3 酮基  $V_{C=O}$ ), 1608 ( $V_{C4=C5}$ ), 1170 及 1270 (酯  $V_{C=O}$ )。苯甲酸苄酯为药用规格，符合中国药典 63 年版规定，注射用植物油的质量标准符合中国药典 85 年版二部附录 P4 规定。注射用植物油可以是花生油、豆油、麻油、茶油、橄榄油等。

本发明内容通过以下实施例作进一步说明。

#### 实施例 1

本发明注射液的制备：取注射用植物油置烘箱中，150℃ 灭菌 1 小时，并放冷，然后按配比量与药用苯甲酸苄酯混匀成含 5—15% 的注射用植物油混合溶媒，取出部分溶媒加入十一酸睾丸素，搅拌使溶，再加适量溶媒至全量，过滤，灌封于干燥安瓿中，100℃ 流通蒸汽灭菌 30 分钟即得本发明注射液，制剂规格为每 1—2ml 含 125—250mg 十一酸睾丸素。

#### 实施例 2

2—1 药理作用：(1) 雄激素活性比较：给去势雄性大鼠及去

势雄鸡肌内注射十一酸睾丸素  $13.7\text{mg/kg}$  ( $3 \times 10^{-5}\text{mol/kg}$ ), 产生典型的雄激素作用, 持续时间为 70 天左右, 同时以此剂量的庚酸睾丸素肌肉注射及丙酸睾丸素  $1.5 \times 10^{-5}\text{mol/kg}$  分 7 天肌肉注射于去势雄大鼠与去势雄鸡, 也有相似作用, 但持续时间分别为 50 天与 20 天。见表 1、2, 图 1, 其中 TP 组为用丙酸睾丸酮注射液(分子量 344.48)、TE 组为用庚酸睾酮注射液(分子量为 400.60), TU 组为用十一酸睾丸素注射液。

表 1

十一酸睾丸素与其他两种睾酮制剂对去势大鼠性器官发育的影响

睾酮制剂 及给药量	动物数	剖杀时间 (给药后 天数)	器官重 $\bar{X} \pm SD$ (mg/100gwb)		
			前列腺	储精囊	提肛肌
十一酸睾丸素 $3.0 \times 10^{-5}$ mol/kg 单次肌注	6	10	$22.1 \pm 6.4$	$55.0 \pm 19.2$	$95.2 \pm 16.4$
	6	25	$17.8 \pm 9.8$	$59.5 \pm 28.2$	$77.2 \pm 22.7$
	6	40	$11.8 \pm 6.3$	$31.1 \pm 14.5$	$70.0 \pm 27.2$
	6	55	$10.4 \pm 3.7$	$26.4 \pm 5.3$	$83.6 \pm 6.1$
	6	70	$7.4 \pm 3.1$	$22.2 \pm 6.3$	$79.5 \pm 14.4$
庚酸睾酮 $3.0 \times 10^{-5}$ mol/kg 单次肌注	6	10	$43.7 \pm 11.2$	$73.0 \pm 19.2$	$127.0 \pm 18.9$
	6	25	$27.4 \pm 10.7$	$68.3 \pm 19.8$	$112.4 \pm 17.0$
	6	40	$16.5 \pm 8.2$	$35.2 \pm 9.6$	$78.6 \pm 15.7$
	6	55	$7.5 \pm 2.8$	$15.6 \pm 3.7$	$57.8 \pm 7.0$
	6	70	$6.3 \pm 1.2$	$16.3 \pm 1.7$	$53.2 \pm 9.5$
丙酸睾酮 $1.5 \times 10^{-5}$ mol/kg 分 7 天肌注	6	10	$33.3 \pm 7.0$	$72.3 \pm 25.0$	$119.0 \pm 23.0$
	6	25	$5.3 \pm 2.2$	$14.3 \pm 3.4$	$39.4 \pm 5.2$
	6	40	$5.9 \pm 2.1$	$18.4 \pm 5.6$	$38.4 \pm 5.8$
	6	55	$3.6 \pm 1.8$	$10.3 \pm 2.2$	$32.2 \pm 3.4$
	6	70	$3.0 \pm 1.2$	$8.2 \pm 2.4$	$26.3 \pm 4.2$
对照组 适量精制茶油 单次肌注	6	10	$1.8 \pm 0.9$	$5.0 \pm 0.9$	$21.2 \pm 5.5$
	6	25	$2.5 \pm 1.0$	$3.9 \pm 1.4$	$27.9 \pm 4.1$
	6	40	$2.4 \pm 0.2$	$6.8 \pm 1.1$	$23.6 \pm 4.0$
	6	55	$1.5 \pm 0.7$	$4.8 \pm 1.5$	$21.9 \pm 4.0$
	6	70	$2.2 \pm 0.8$	$6.1 \pm 1.8$	$19.3 \pm 4.0$

表 2

十一酸睾丸素与其他两种睾酮制剂对去势雄鸡鸡冠发育的影响

睾酮制剂	剂量 mol/kg	动物 数	鸡冠高度 $\bar{X} \pm SD$ (mm/kgwb)								
			给药前	给药后时间(周)							
				1	2	3	4	5	6	9	11
十一酸 睾丸素	$3.0 \times 10^{-5}$ 单次肌注	5	21.1± 4.4	26.3± 6.0	30.3± 5.9	29.9± 6.4	26.4± 6.1	26.2± 6.0	24.7± 5.3	23.2± 4.8	19.9± 4.5
庚酸 睾酮	$3.0 \times 10^{-5}$ 单次肌注	5	21.8± 3.6	28.1± 6.1	29.4± 7.6	26.1± 5.0	23.9± 6.1	20.7± 5.1	18.5± 4.1	16.51± 6.1	5.5± 5.9
丙酸 睾酮	$1.5 \times 10^{-5}$ 分7天肌注	5	19.4± 4.0	29.5± 5.0	25.2± 3.3	21.6± 3.0	20.0± 4.3	18.5± 2.2	17.4± 2.7	14.6± 2.4	13.8± 2.4
对照	适量精制 茶油 单次肌注	5	18.9± 3.0	15.8± 4.4	16.4± 3.0	14.1± 2.8	12.7± 2.4	11.8± 1.7	11.4± 1.7	9.6± 1.5	9.2± 1.2

TU 的剂量为  $3.0 \times 10^{-5} \text{mol/kg}$ , 单次肌注。

TE 的剂量为  $3.0 \times 10^{-5} \text{mol/kg}$ , 单次肌注。

TP 的剂量为  $1.5 \times 10^{-5} \text{mol/kg}$ , 7 天分肌注。

对照组用精制茶油适量, 单次肌注。

图 1 说明: 十一酸睾丸素与其他两种睾丸酮制剂对去势雄鸡鸡冠发育影响比较(4 只典型动物的鸡冠大小变化)。

十一酸睾丸素肌肉注射与口服给药的雄激素活性比较:

去势雄大鼠的性器官为指标, 口服组在剂量  $9.0 \times 10^{-5} \text{mol/kg}$  时作用微弱, 剂量高达  $18.0 \times 10^{-5} \text{mol/kg}$  时, 10 天后始与肌注  $3.0 \times 10^{-5} \text{mol/kg}$  相仿的药效, 25 天后药效明显消退。说明 TU 肌注给药时的药效约为口服给药时的 6 倍, 且作用维持时间也显著延长。结果见表 3。

表 3  
十一酸睾丸素对去势大白鼠肌注与经口给药的药效

TU 的剂量 与给药途径	动物数	剖杀时间 (给药后天数)	器官重 $\bar{X} \pm SD$ (mg/100gwb)		
			前列腺	储精囊	提肛肌
十一酸睾丸素 $3.0 \times 10^{-5}$ mol/kg 单次肌注	5	10	$26.9 \pm 6.8$	$48.8 \pm 16.1$	$101.3 \pm 17.1$
	5	25	$17.5 \pm 5.3$	$45.9 \pm 21.0$	$81.9 \pm 11.5$
十一酸睾丸素 $9.0 \times 10^{-5}$ mol/kg 分 7 天口服	5	10	$3.1 \pm 0.4$	$4.9 \pm 1.1$	$39.4 \pm 1.8$
	5	25	$2.2 \pm 0.2$	$9.0 \pm 2.5$	$30.9 \pm 2.4$
十一酸睾丸素 $18.0 \times 10^{-5}$ mol/kg 分 7 天口服	5	10	$23.4 \pm 1.8$	$40.7 \pm 6.5$	$99.7 \pm 13.5$
	5	25	$6.1 \pm 1.1$	$14.9 \pm 5.0$	$48.1 \pm 8.8$
对照适量纯茶油 分 7 天口服	5	10	$1.5 \pm 0.8$	$5.6 \pm 0.9$	$22.0 \pm 4.2$
	5	25	$2.5 \pm 0.8$	$4.1 \pm 1.5$	$30.2 \pm 4.0$

(2) 对实验性贫血的治疗作用:给去势大鼠皮下注射能破坏周围红细胞的苯胍,每天 25mg/kg,连续 3 天,血色素(Hb)、红细胞(RBC)显著减少,而网织红细胞(Rtc)比例增加,以后继续皮下注射苯胍 40mg/kg/周,连续 11 周,以造成贫血,从给予苯胍后第 4 天开始肌肉注射十一酸睾丸素  $3.0 \times 10^{-4}$  mol/kg (12 周内分 4 次给药),同时设丙酸睾丸素组,  $4.3 \times 10^{-4}$  mol/kg 总量,每周肌肉注射 2 次,共治疗 12 周,对照组给予适量茶油。开始治疗时,丙酸睾丸素与十一酸睾丸素疗效相近,随着疗程的延长,十一酸睾丸素在 Hb、RBC 及 Rtc 三项指标均明显优于丙酸睾丸素。结果见附表 4。所得数据显示十一酸睾丸素对苯胍所致实验性贫血有确切的疗效。

(3) 十一酸睾丸素合并孕激素或雌激素对雄性大鼠的抗生育作用:取具有生育力的雄性大鼠,第 1 个月肌肉注射十一酸睾丸素(TU)2 次,第 2 次及第 3 个月各给药 1 次,每次 12mg/kg,每次分别配伍醋酸甲孕酮(MDP) 7mg/kg 或戊酸雌二醇(EDV) 0.7mg/kg,肌肉注射,连续给 3 个月后停药,在给药期间与停药后 3 个月内,每月与雌鼠合笼 10 天,经阴道涂片检查,确证已交配的雌鼠,于交配后 15 天剖杀,按雌鼠怀孕率作为判断雄鼠生育力的指标。结果 TU+EDV 组的第 2 个月开始至五个月(停药后 2 个月),雄鼠完全丧失其生育力。TU+MDP 组从第 3 个月至第 5 个月,雄鼠亦完全丧失生育力,均停药 3 个月开始恢复生育力。结果见表 5。

表 4

十一酸率丸素与丙酸率丸素对苯胍所致去势大鼠实验性贫血的作用

项目	组别	动物数	实验数据 ( $\bar{X} \pm SD$ )					
			注射苯胍前	注射苯胍后	开始治疗后周数			
					2	4	8	12
Hb (g/dL)	A13		12.2±0.5	8.8±0.5	9.9±0.4	11.1±0.3*	10.2±0.3	13.1±0.3**
	B13		11.8±0.8	8.4±0.6	9.9±0.5	11.0±0.4*	9.8±0.3*	12.2±0.4*
	C13		12.2±0.7	8.8±0.6	8.6±0.6	8.9±0.6	8.4±0.5	10.7±0.7
RBC (百万/ mm <sup>3</sup> )	A13		7.6±1.3	5.1±0.6	4.3±0.9	4.8±0.5*	5.2±0.6**	7.3±0.7**
	B13		7.5±0.6	4.6±1.0	3.9±0.5	4.9±0.6**	4.6±0.7*	6.7±0.7*
	C13		8.3±1.9	4.3±0.8	3.2±1.4	3.5±1.1	3.3±0.6	5.3±0.6
Rto (Z)	A13		0.4±0.7	39.3±9.8	72.0±6.1*	54.0±7.2*	38.5±2.7	15.2±3.4**
	B13		0.3±0.5	39.8±5.9	73.2±5.0*	47.8±4.6	41.6±3.6	23.8±3.6*
	C13		0.5±0.7	39.2±7.9	51.9±6.7	41.6±7.0	49.8±6.1	33.1±3.0
WBC (千/ mm <sup>3</sup> )	A13		14.8±3.5	20.5±4.6	13.2±2.1	17.9±3.5	11.4±3.3	10.3±1.7
	B13		16.0±4.3	20.1±4.3	12.5±4.2	16.3±7.0	10.5±1.9	10.1±2.2
	C13		15.0±3.2	18.6±5.3	12.9±2.7	16.1±3.8	12.1±2.4	10.7±1.2
体重 (kg)	A13		0.34±0.03	0.33±0.03	0.39±0.03	0.41±0.03	0.46±0.03*	0.47±0.04**
	B13		0.32±0.04	0.30±0.04	0.35±0.04	0.37±0.05	0.40±0.06	0.42±0.06
	C13		0.32±0.02	0.31±0.02	0.33±0.02	0.35±0.02	0.38±0.03	0.38±0.03

注: 1 A组给予十一酸率丸素, B组给予丙酸率丸素, C组给予精制茶油, 剂量与给药法详见正文。

2 \* P&lt;0.05, \*\* P&lt;0.01, 均指A或B组分别与C组比较(t测验)

表 5

十一酸睾丸素配伍甲孕酮或戊酸雌二醇对雄性大鼠抗生育作用

药物与剂量 (mg/kg im)	有生育力雄鼠比率						
	给药前	给药期间(月)			停药期间(月)*		
		1#	2	3	4	5	6
TU 12.0 EDV 0.7	6/6	1/6	0/6	0/6	0/6	0/6	1/6
TU 12.0 MDP 7.0	6/6	5/6	3/6	0/6	0/6	0/6	6/6
对照组	6/6	6/6	4/6	5/6	5/6	5/6	5/6

# 第1个月给药2次, 第2,3个月各给药1次,

\* 按第1次给药计算

2—2 体内吸收、分布与消除:大鼠肌肉注射 $[^3\text{H}]$ 十一酸睾丸素,2天后出现血浆放射性高峰,32天和60天后的血浆放射性分别为峰值的13.3%和9.9%,放射活性 $t_{1/2\beta}$ 为15.4天。体内分布以肝、肾、脂肪为高,提肛肌、附睾、前列腺等次之。药后60天,肌注部位残留放射性为给药量的19.9%;尿和粪中放射性累积排泄量分别为给药量的41.9%与9.3%。在尿中排出原型药占7.2%。结果见图2,表6。

图2说明:图2表示4只鼠肌注 $[^3\text{H}]$ TU12mg(14.76MBq)/kg后血浆放射性—时间曲线( $\bar{X} \pm \text{SD}$ )

表 6

大鼠肌注 $[^3\text{H}]\text{TU}$  12 mg(14.76 MBq)/kg  
后组织中放射性分布( $\text{dpm} \times 10^{-3}$ ,  $\bar{X} \pm \text{SD}$ )

组 织	2 天	30 天	60 天
肝 脏	15.40 $\pm$ 2.10	2.20 $\pm$ 0.80	0.50 $\pm$ 0.20
肾 脏	10.00 $\pm$ 2.70	3.40 $\pm$ 2.30	1.10 $\pm$ 0.80
辜 丸	4.50 $\pm$ 1.30	1.50 $\pm$ 0.90	0.13 $\pm$ 0.07
附 辜	6.70 $\pm$ 1.70	1.30 $\pm$ 0.60	0.33 $\pm$ 0.07
前 列 腺	3.30 $\pm$ 0.50	0.80 $\pm$ 0.50	0.16 $\pm$ 0.09
储精囊	3.90 $\pm$ 0.50	0.90 $\pm$ 0.50	0.08 $\pm$ 0.04
提肛肌	3.50 $\pm$ 0.60	2.50 $\pm$ 1.00	2.30 $\pm$ 0.40
脂 肪	14.10 $\pm$ 7.60	1.60 $\pm$ 0.80	0.90 $\pm$ 0.50

注: 4 只大鼠的均数

### 实施例 3

#### 急性毒性, 长期毒性及致突变试验

3-1 急性毒性试验 小鼠皮下注射十一酸睾丸素 3.75mg/kg(为大鼠有效量的 270 倍), 观察 14 天未发现死亡或异常反应。

NIH 小鼠, 体重 17-20g, 雌雄各半, 皮下注射 十一酸睾丸素注射液, 观察给药后 14 天内毒性反应与死亡数, 结果见表 7。

表 7 十一酸睾丸素的急性毒性试验

剂 量 (g/kg sc)	动物数	死亡数	异常反应
2.5	12	0	无
3.75	12	0	无

3-2 长期毒性试验 (1) 大鼠试验: 4 周龄 Wistar 大鼠 75 只, 分为三组, A 组 8♀17♂, B 组 10♀15♂, 对照 C 组 10♀15♂。每月肌注药物 1 次。A 组给注射用茶油作为对照, B 组给 TU42mg/kg, C 组给 TU14mg/kg, 连续 6 个月。试验期间 A、B、C 三组分别有 3、4、2 只鼠死亡, 似与给药无关。试验结果表明 TU 对肝、肾功能无不良影响, 能使早鼠红细胞及血红蛋白增加, 体重增加加快。除 TU 高剂量组使个别鼠的曲细精管生精细胞层次减少外, 未见其他明显病理变化。

(2) 狗试验结果: 10-12 月龄犬 14 只, 分为 3 组, A 组 4♀2♂, B 组 2♀2♂, C 组 2♀2♂。每月 im 药物 1 次, A 组给注射用植物油作为对照, B 组给 TU100mg/kg, C 组给 TU20mg/kg, 连续 6 个月。

#### 结果表明:

a. 一般情况等变化 在给药 3 个月内, 各组狗食欲均佳, 体重增加 1.4-1.5 倍。在用药 6 个月后, 高剂量组食量比其余组减少,

体重增长相对缓慢,比用药前增长 1.7—1.9 倍;而低剂量组与对照组体重增长接近,平均 2.3—2.4 倍于用药前。高剂量组与对照组比较,体重增长显著减慢。

b. 血常规及血液生化项目观察 用药前后 WBC、Hgb 及 Pt 值各组均无明显改变。在给药 6 个月后,各组 RBC 计数明显升高,但给药组高、低剂量与对照组比较,RBC 升高无显著差别。

肝、肾功能测定结果表明:高、低剂量用药组与对照组在用药 6 个月内 SGPT 与 BUN 值与用药前比较无明显差别,均在正常范围内。

c. 心电图检查 各组动物心率、P—R 间期、QRS 波群及 Q—T 间期均在正常范围,用药前后无明显改变,也未出现异位节律。在给药 6 个月后,高剂量与对照组中各有 1 只狗出现 ST 段压低 0.5mv,此改变尚属正常范围。

d. 病理学检查 用药 6 个月并在停药 7 天后,每组各杀狗 2 只(雌、雄各 1 只),对重要脏器心、肝、肾、肺、脑垂体、胃、肠等作肉眼观察,未发现明显病变。经对肝、肾、睾丸及附睾切片镜检,结果显示:各组 2 只狗的肝实质细胞无明显改变,给药高、低剂量狗的肾皮质组织结构正常。高剂量组雄狗睾丸曲细精管径缩小,精子细胞受抑,精子显著减少,精原细胞无改变,低剂量相雄狗睾丸曲细精管组织结构基本正常。高剂量组雄狗附睾管腔少精或无精,而低剂量组狗附睾管腔精子数量稍有减少。

(3)致突变试验 将十一酸睾丸素纯品配制成不同浓度的系列溶液,测试菌株为组氨酸缺陷型鼠伤寒沙门氏菌,结果见表 8。

表 8

## 十一酸睾丸素的鼠伤寒沙门氏菌诱变试验

十一酸睾丸素 (mg/ml)	每皿回变菌落数(均值)**							
	TA 100		TA 97		TA 98		TA 102	
	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9
0	168	204	183	145	32	35	309	286
1	181	250	180	157	32	41	329	260
5	167	250	186	170	29	50	335	275
10	170	220	191	166	28	42	340	328
30	187	243	182	159	34	56	331	342
50 * * *	217	227	192	160	35	60	335	409

\* \* 重复 1—2 次, 每次 3 皿。

\* \* \* 浓度至 50mg/ml 时, 皿中有白色颗粒析出。

## 结 论

十一酸睾丸素 5 个不同剂量, 50mg/ml, 30mg/ml, 10mg/ml, 5mg/ml, 1mg/ml, 分别用 TA100, TA97, TA98 及 TA102 进行平板掺入试验, 无论加或不加 S9 混合液, 在上述实验条件下, 均未测出该药品有致突变作用。

### 实施例 4

#### 十一酸睾丸素注射液临床验证总结

TU 临床验证的主要目的为考察该药对男子性腺功能低下症(分为一般男子性功能障碍与不育症及克兰菲特综合征两类)与再生障碍性贫血的疗效以及用药过程的不良反应。

临床验证总结如下:

(1) 男子性功能障碍与不育症。经六所医院临床验证, 治疗组 80 例和安慰剂对照组 35 例, 每月肌注 1 次十一酸睾丸素注射液 2ml (含 250mg), 对照组肌注不含十一酸睾丸素的茶油 2ml (安慰剂), 连续 4 个月, 对治疗阳痿有显著疗效, 对少精症明显增加精子数, 部分病人达到可生育的精子数水平。

试验采用双盲方法, 按 2:1 比例随机划分为治疗与对照两组进行研究。时间从 1983 年 4 月起至 1989 年 1 月止, 共有 115 例按规定要求完成了治疗。

## 结 果

### 治疗效果

#### a. 少精不育症

治疗组 30 例, 治疗前的精子均数及其 95% 可信限为  $2920 \pm 693$  万/ml, 治疗后为  $5691 \pm 2104$  万/ml。治疗前后差别显著 ( $P < 0.05$ ), 属治疗“有效”13 例, 有效率为 43.33% (其中 5 例的配偶分别于开始治疗后 2.5—10 个月怀孕, 另 8 例精子数上升达正常)。治疗“无效”17 例 (包括 10 例精子数上升, 但未达正常, 1 例无变化, 6 例减少)。

#### b. 勃起不坚

治疗组 21 例, 其中原发性勃起不坚 14 例, 继发性 7 例。经治

疗有效 20 例(其中显效 14 例),有效率为 95.2%,治疗无效 1 例。

对照组 9 例,其中原发性勃起不坚 5 例,继发性 4 例。治疗有效 6 例(其中显效 3 例),有效率为 66.67%,治疗无效 3 例。

两组有效率的差别显著( $P < 0.05$ ),说明 TU 对勃起不坚有明显疗效。

### c. 阳萎

治疗组 14 例,其中原发性阳萎 4 例,继发性阳萎 10 例。治疗有效 13 例(其中显效 9 例),有效率为 92.86%,无效 1 例。

对照组 12 例,其中原发性阳萎 4 例,继发性阳萎 8 例。治疗有效 5 例(其中显效 3 例),有效率 41.67%,无效 7 例。

两组治疗有效率的比较差别极显著( $P < 0.01$ ),说明 TU 对阳萎有显著疗效。

(2) 克兰菲特综合征。经北京协和医院内分泌科以十一酸睾酮素注射液治疗克兰菲特综合征 13 例,每月肌注 1 次 250mg(2ml),连续 4 个月,患者血清睾酮水平明显升高,性功能均得到明显增强,已婚患者有接近正常性生活,睾丸体积显著增大,性毛的改变以阴毛最为明显。

此病为染色体异常的疾病,目前无病因治疗方法,患者需长期终身使用睾酮素制剂替代治疗。本发明注射液为长效制剂,疗效肯定,雄性激素活性持续时间长达 70 天左右,吸收良好,无显明副作用,比进口的庚酸睾酮素注射液和环戊丙酸睾酮素注射液作用时间更长,可减少注射次数,减轻病人痛苦,且价格也较进口注射液便宜,易被患者接受为终身替代药物。附临床疗效小结(提要)。

用十一酸睾酮素(TU)治疗克兰菲特综合征疗效。13 例患者每月注射 TU250mg 共 4 个月后,患者的体力、第二性征及性功能均有改善,用药前血清睾酮(T)水平为  $130.2 \pm 107.9(M \pm SD)$  ng/dl,在治疗第 4 月时血清 T 水平在注药第 10、20 及 30 日分别升高达  $588.9 \pm 350.3$ ,  $440.5 \pm 196.0$  及  $316.9 \pm 183.5$  ng/dl。治疗前及治疗 4 月时血 FSH、LH 及 E2 水平无明显改变,但血性激素结合球蛋白容量由  $39.0 \pm 7.4$  降至  $30.2 \pm 5.8$  nmol/L,患者睾丸体积轻度增大。本结果表明国产十一酸睾酮素是男性性功能减退替代治疗的

有效长效制剂，应每 3—4 周注射 250mg。

(3)再生障碍性贫血。经五所医院临床验证，以十一酸睾丸素注射液合并一叶碱及左旋咪唑治疗“再障”60例(称试验组)，同时以康力龙片合并一叶碱及左旋咪唑治疗 32例作为对照(称对照组)。试验组注射十一酸睾丸素每月 2次，每次 500mg(4ml)；对照组口服康力龙片每日 3次，每次 1片 2mg，所合并的一叶碱 8mg，每日肌注 1次，左旋咪唑 50mg，每日口服 3次，每周连服 3日同组相同。连续用药 4—6个月，试验组总有效率为 55.6%，对照组总有效率为 53.3%；连续治疗 6个月以上，试验组总有效率为 90%，对照组总有效率为 73.3。在治疗过程中，对照组有 31.2%病人谷丙转氨酶升高，试验组肝功能无明显影响。两组药物对重型“再障”均无显著效果，故十一酸睾丸素注射液适用于非重型慢性再生障碍性贫血。结果见表 9，表 10。所有的病例的诊断及分型的确定均符合 1981 年全国再障会议(廊坊)及 1987 年全国再障(宝鸡)会议所确定的标准，疗效标准按《指导原则》所规定的分为治愈，基本治愈，明显进步及无效四级，因本组病例治疗后的随访期不到一年，故疗效统计按基本治愈，明显进步及无效三级评定。

表 9

以十一酸睾丸素为主治疗组的疗效

型别	治疗持续时间	总例数	基本治愈	明显进步	无效	总有效率 %
非重型	4—6 个月	36	5	15	16	55.6
	6 个月以上—11 月	20	5	13	2	90.0
重 型	4—6 个月	4	0	0	4	0
合 计		60	10	28	22	63.3

表 10

以康力龙为主对照组的疗效

型别	治疗持续时间	总例数	基本治愈	明显进步	无效	有效率 %
非重型	4—6 个月	15	2	6	7	53.3
	6个月以上	15	3	8	4	73.3
重 型	4—6个月	2	0	0	2	0
合计		32	5	14	13	59.4

注：两组基本治愈病人中 10 例，其临床及骨髓象均符合治愈，因随访不到 1 年，或失访，故作为基本治愈计。

(4) 男性避孕。浙江医科大学附属一院对 14 例育龄男性志愿者试验,以十一酸睾丸素注射液,每月肌注 1 次 250mg,合并醋酸甲孕酮注射液,每月肌注 1 次 200mg,连续 4 个月。在用药后 1—4 个月精子数均下降至 400 万/ml 以下,随后再下降至零,大多数受试者在 2 个月内就可达节育效果,所有受试者在用药期间均获节育。停药后 2—7 个月精子数回升,并具有生育力,9 例甚至超过用药前的 1—16.9 倍,3 例试验者的配偶后来怀孕。因此,其抗生育作用是可塑的。附临床研究小结。

#### 小

#### 结

复方 TU 的抗生育作用是肯定的,多数用药者的性欲与性机能有所增强。每月肌注复方 TU1 剂,大多数在 2 个月内就可达节育效果。停用复方 TU 后 2—7 个月精子数回升,并具有生育力,因此,其抗生育作用是可逆的。为安全起见,在停药后 2 个月起就应采取避孕措施。本研究还表明,复方 TU 对正常人体是安全的,对重要脏器无明显影响。

(5) 两种睾丸素注射液比较。德国 Westfälischen Wilhelms 大学生殖医学研究所主任 E. Nieschlag 教授,在其研究所对本发明的十一酸睾丸素注射液与庚酸睾丸素注射液比较,利用去势雄猴进行实验研究,结果表明:肌注 1 次庚酸睾丸素在第 13 周后,去势雄猴早已停止射精,血液中已测不到睾酮,而肌注 1 次十一酸睾丸素在 13 周后,去势雄猴仍可射精,血液中仍可测出睾酮。因此认为本发明注射液具有比国外现有的庚酸睾丸注射液更长的雄激素活性。

本发明内容,通过上述实施例,说明较已有注射用睾丸素酯类制剂,维持雄激素活性时间更持久(肌注 1 次,去势雄大鼠与雄鸡可持续药效 70 天以上,去势雄猴可持续药效 13 周以上),不良反应少,对肝、肾等重要脏器无明显影响。与口服十一酸睾丸素胶囊(Organon 药厂产品)比较,本发明肌注给药可避免首过消除,生物利用度高,其效介为口服胶囊的 6 倍。基于本发明的优点,适用于需雄激素作长程治疗或终生替代治疗的疾病,由于用量小,价格远低于同类产品,每月只需注射 1 次,减轻病人痛苦与药费负担,易为患

者所接受。本发明注射液配伍甲孕酮,通过对腺垂体的负反馈作用,可逆性抑制精子生成,可用于男性长效避孕。

## 权 利 要 求

1. 十一酸睾丸素注射液, 其包括作为活性成份的十一酸睾丸素, 注射用植物油, 有或没有药用苯甲酸苄酯。
2. 权利要求1的注射液, 其注射用植物油选自: 茶油, 麻油, 花生油, 橄榄油和豆油等。
3. 权利要求1的十一酸睾丸素注射液用于治疗需雄激素治疗的疾病。
4. 权利要求1的十一酸睾丸素注射液用于治疗需雄激素类药物作长程治疗或终生取代治疗的疾病。
5. 权利要求1的十一酸睾丸素注射液单用或与少量孕激素或雌激素联合用药, 用于长效男性避孕。

Fig. 1

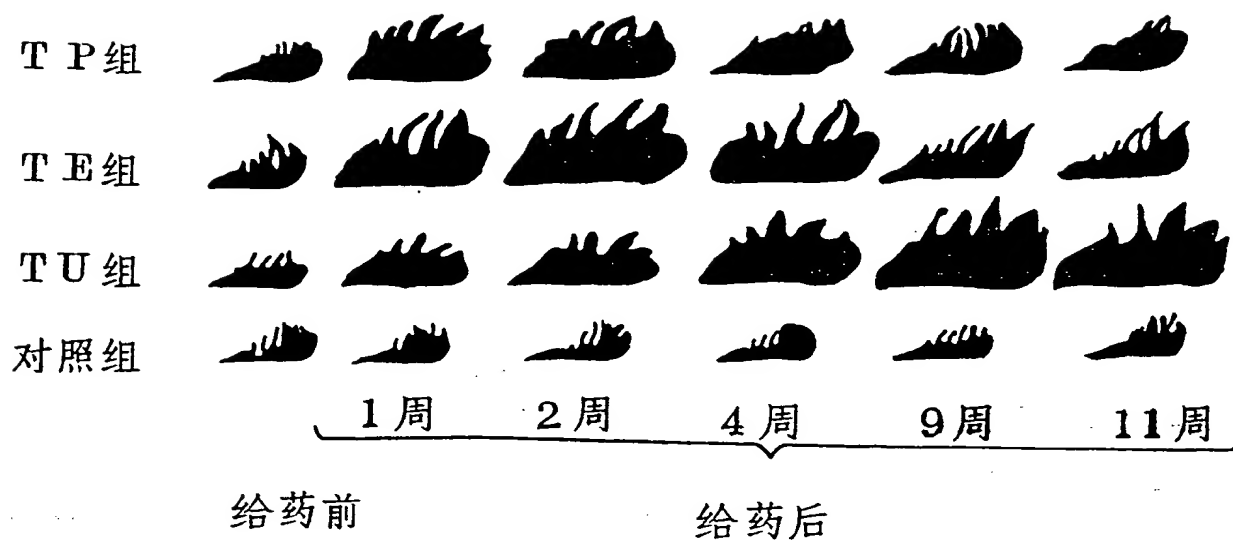
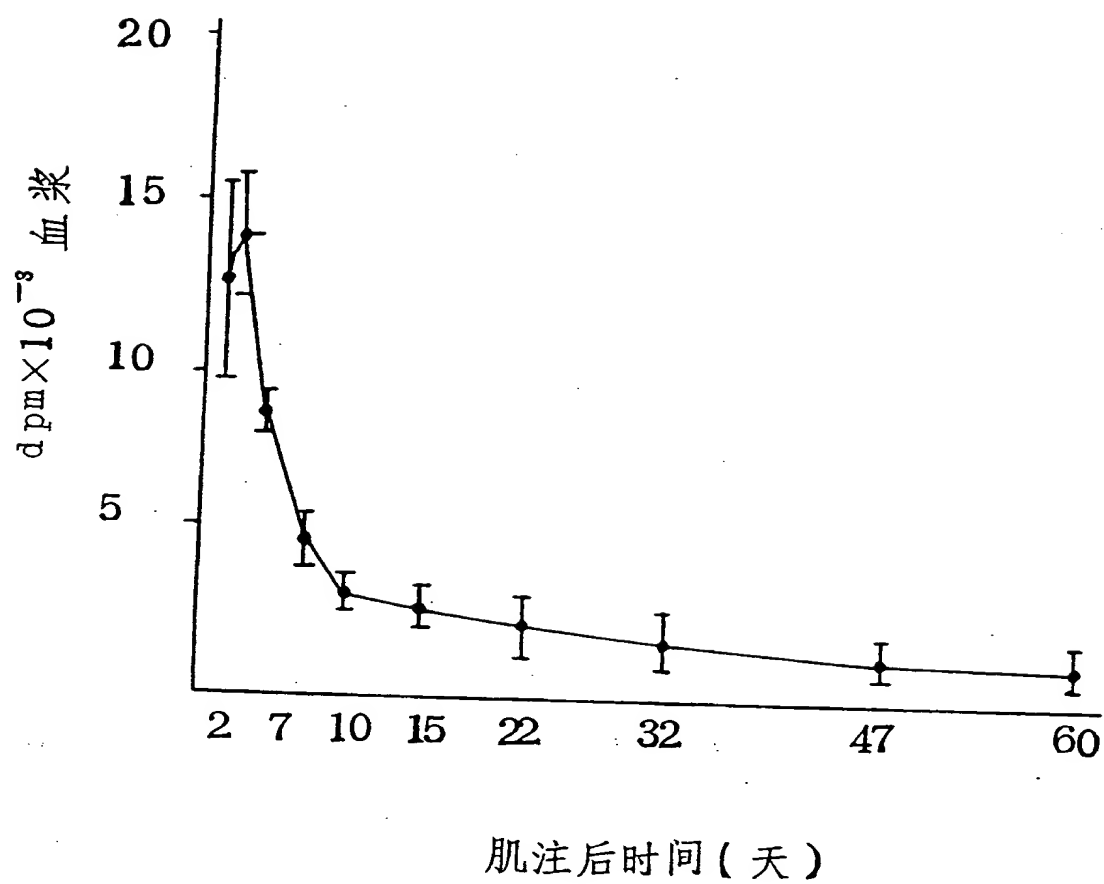


Fig. 2



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN 94/00084

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC<sup>5</sup> A61K 9/08, 31/565, 31/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC<sup>5</sup> A61K 9/08, 31/565, 31/56

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Chinese Patent

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, CPRS, CIPIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Zhejiang Yike Daxue Xuebao, Volume 17, No. 2, 1988, Zheng, Jiang et al.: "Absorption, distribution, and excretion of intramuscularly administered [ <sup>3</sup> H] testosterone undecanoate in rats", See P53	1-5
X	Chemical Abstract, Volume 86, 1977, (BV OSS. Neth.) Lakeman J. et al.: "Study of the Biological availability of various oral dosage forms of testosterone undecanoate", abstract 111094d & Pharm. Weekbl. 1976, 111(49), 1233-8	1, 2
Y	EP A 0001851 (AKZO N. V.) 16. 05. 1979 abstract, Claim 1	1, 2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claims(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15. December. 1994 (15. 12. 1994)

Date of mailing of the international search report

29 DEC 1994 (29. 12. 94)

Name and mailing address of the ISA/

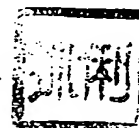
Chinese Patent Office, 6 Xitucheng Rd. Jimen Bridge,  
Haidian District, 100088 Beijing, China

Facsimile No. (86-1)2019451

Authorized officer

Sun Li

Telephone No. (86-1)2093892



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN 94/00084

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Chemical Abstract, volume 104, 1986 (Prague Czech.) Hampl, R. et al.: "The use of andriol in treatment of androgen deficiency in transsexual women", abstract 219390b & J. Steroid Biochem. 1986, 21(1), 349-52	3, 4
Y	Chemical Abstract, volume 109, 1988 (Lyon Fr.) Guerin, J. F. et al.: "Inhibition of spermatogenesis in men using various combinations of oral progestins and percutaneous or oral androgens", abstract 48600S & Int. J. Androl. 1988, 11(3), 187-99	5
Y	Chemical Abstract, volume 90, 1979 (Muenster Ger.) Nieschlag, E. et al.: "Clinical trial with testosterone undecanoate for male fertility control", abstract 133078m & Contraception 1978, 18(6), 607-14	5
A	Chemical Abstract, volume 105, 1989 (BH Oss. Neth.) Neisingh, S. E. et al.: "A dissolution method for hard and soft gelatin capsules containing testosterone undecanoate in oleic acid", abstract 11987q & Drug. Dev. Ind. Pharm. 1986, 12(5) 651-63	1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information patent family members

International application No.  
PCT/CN 94/00084

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP A 0001851	16. 05. 79	NZ A 188755 AU B <sub>2</sub> 523752 FI B 67298	11. 02. 81 12. 08. 82 30. 11. 84

# 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN 94/00084

A. 主题的分类 IPC<sup>\*</sup> A61K 9/08, 31/565, 31/56

按照国际专利分类表 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献 (标明分类体系和分类号)

IPC<sup>\*</sup> A61K 9/08, 31/565, 31/56

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献  
中国专利文献

在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)  
WPI, CPRS, CIPIS

## C. 相关文件

类 型 *	引用文件, 必要时, 包括相关段落的说明	相关的权利要求编号
X	浙江医科大学学报, 第17卷, 第2期, 1988, 郑江等: "[ <sup>14</sup> H]十一酸睾酮素肌注后在大鼠的吸收、分布和排泄," 见第53页	1~5

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

### 引用文件的专用类型:

- 'A' 明确表示了一般现有技术、不认为是特别相关的文件
- 'E' 在先文件, 但是在国际申请日的同一日或之后公布的
- 'L' 对优先权要求可能产生怀疑或者用来确定另一篇引用文件的公布日期或其它特殊理由而引用的文件 (如详细说明)
- 'O' 涉及口头公开、使用、展览或其它手段的文件
- 'P' 在国际申请日之前但迟于所要求的优先权日公布的文件

'T' 在国际申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

'X' 特别相关的文件; 当该文件被单独使用时, 要求保护的发明不能认为是新颖的或不能认为具有创造性

'Y' 特别相关的文件; 当该文件与其它一篇或多篇这类文件结合在一起, 这种结合对本领域技术人员是显而易见的, 要求保护的发明不能认为具有创造性

'&' 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

15.12月, 1994 (15.12.1994)

国际检索报告邮寄日期

29.12月 1994 (29.12.94)

国际检索单位名称和通讯地址

中国专利局

100088 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号  
传真号 (86-1) 2019451

受权官员

孙俐

电话号码 (86-1) 2093892

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN 94/00084

C(续). 相关文件

类 型	引用文件, 必要时, 包括相关段落的说明	相关的权利要求编号
X	Chemical Abstract, volume 86, 1977 (BV Oss. Neth.) Lakeman J. et al: 'Study of the Biological availability of various oral dosage forms of testosterone undecanoate', abstract 111094d & Pharm. Weekbl. 1976, 111 (49), 1233-8	1, 2
Y	EP A 0001851 (AKZO N.V.) 16.05月. 1979 (16.05.1979) 摘要, 权利要求1	1, 2
Y	Chemical Abstract, volume 104, 1986 (Prague Czech.) Hampl, R. et al: 'The use of andriol in treatment of androgen deficiency in transsexual women', abstract 219390b & J. Steroid Biochem. 1986, 21 (1), 349-52	3, 4
Y	Chemical Abstract, volume 109, 1988 (Lyon Fr.) Guerin, J.F. et al: 'Inhibition of spermatogenesis in men using various combinations of oral progestagens and percutaneous or oral androgens', abstract 48600s & Int. J. Androl. 1988, 11 (3), 187-99	5
Y	Chemical Abstract, volume 90, 1979 (Muenster Ger.) Nieshlag, E. et al: 'Clinical trial with testosterone undecanoate for male fertility control', abstract 133078m & Contraception 1978, 18 (6), 607-14	5
A	Chemical Abstract, volume 105, 1989 (BH Oss. Neth.) Neisingh, S.E. et al: 'A dissolution method for hard and soft gelatin capsules containing testosterone undecanoate in oleic acid', abstract 11987q & Drug. Dev. Ind. pharm. 1986, 12 (5), 651-63	1

**国际检索报告**  
同族专利成员的情报

国际申请号  
PCT/CN 94/00084

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
EP, A, 0001851	16. 05. 79	NZ A 188755 AU B <sub>2</sub> 523752 FI B 67298	11. 02. 81 12. 08. 82 30. 11. 84

**THIS PAGE BLANK** (USPTO)